LAS ESTATINAS Y SU USO EN PERSONAS CON DISLIPIDEMIA

Joan Marcelo Jover Rojas¹

¹Universitario de la Carrera de Medicina – UMSA

RESUMEN

En el metabolismo normal de los lípidos, el organismo regula la síntesis, transporte y almacenamiento del colesterol con ayuda de diversas enzimas y transportadores lipoprotéicos. Las estatinas son fármacos que se administran a personas quienes presentan dislipidemias o dislipemias, éstas actúan inhibiendo la enzima HMG CoA-reductasa (hidroximetilglutaril CoA reductasa), enzima clave para la formación del colesterol. Este fármaco actúa por inhibición competitiva bloqueando el paso de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA a Mevalonato, vía normal para la síntesis de colesterol. En las dislipidemias se puede encontrar comprometido algún componente del transporte, almacenamiento o síntesis de lípidos, cualquiera de estas alteraciones conllevará a presentar valores anormal de lípidos en sangre o en los diferentes tejidos del cuerpo; el mayor de los riesgos de una dislipidemia no controlada, se traduce en la acumulación de colesterol en los vasos sanguíneos, principalmente en aquellos de pequeño calibre como son las arterias coronarias, predisponiendo de esta manera un infarto agudo de miocardio o eventos cardiovasculares que comprometen la salud del paciente, pudiendo llegar hasta la muerte. La lipoproteína de baja densidad (LDL) transporta el colesterol, que es hidrofóbico, hacia diferentes tejidos periféricos a través de la sangre, siendo ésta la responsable de la acumulación de colesterol en determinados tejidos. Existen enfermedades como la hipercolesterolemia caracterizada por un aumento de LDL, para enfermedades como éstas existen drogas tales como las Estatinas que pueden ayudar en la recuperación de las personas con dislipidemias.

Palabras clave: Estatinas, HMG CoA-reductasa (hidroximetilglutaril CoA reductasa), colesterol, LDL, hipercolesterolemia familiar, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares..

ABSTRACT

In the normal metabolism of lipids, the body can regulate the synthesis, transport and storage of cholesterol with the help of many enzymes and lipoprotein transporters. Statins are drugs that are used in people who have lipid abnormalities or dyslipidaemias, those act inhibiting the HMG-CoA reductase enzyme (hydroxymethylglutaryl CoA reductase), a key enzyme for the synthesis of cholesterol. This drug acts by competitive inhibition, blocking the passage of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA to Mevalonic acid, normal route for the synthesis of cholesterol. In the lipid disorders can be involved any component of normal transport, storage or synthesis of lipids, any of those disruption could lead to an abnormal level of lipids in the blood or in different body tissues. The relevance of a dyslipidemia is the accumulation of cholesterol in blood vessels, especially those of small diameter, such as the coronary arteries, thus leading to an acute myocardial infarction or cardiovascular events that compromise the health of the people and probably they could die. The low density lipoprotein (LDL) carries the cholesterol, which is hydrophobic, through the blood into the peripheral tissues, which is responsible for the accumulation of cholesterol in some tissues. There are some diseases such as familial hypercholesterolemia characterized for an increase in LDL, for those disease there are drugs such as the Statins that helps in the recovery of people with dyslipidemia.

Keywords: Statins, HMG-CoA reductase (hydroxymethylglutaryl CoA reductase), cholesterol, LDL, familial hypercholesterolemia, dyslipidemia, cardiovascular disease.

INTRODUCCION

La grasa absorbida en la dieta junto con los lípidos sintetizados en el hígado y tejido adiposo, deben transportarse entre los distintos tejidos y órganos para su posterior uso o almacenamiento. Las lipoproteínas plasmáticas tienen la función de transportar los lípidos, insolubles en agua, a través del plasma sanguíneo acuoso. Para tal efecto, es necesaria la combinación de lípidos no polares con lípidos anfipáticos y proteínas y de esta forma volverlas miscibles en agua. Se reconocen cuatro grupos importantes de lipoproteínas: a) Lípidos que transportan quilomicrones, que resultan de la digestión y absorción en el intestino; b) Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), quienes transportan triacilglicerol desde el hígado; c) Lipoproteínas de baja densidad (LDL), que llevan el colesterol a los tejidos; y d) Lipoproteínas de alta densidad (HDL), que eliminan el colesterol de los tejidos, proceso conocido como transporte inverso de colesterol. Además, el colesterol ligado a la HDL no se adhiere fácilmente a las paredes endoteliales; por otro lado, su alta concentración es un factor protector de los efectos del colesterol total. Tiene particular importancia la relación colesterol total/ colesterol HDL, considerándose un nivel "seguro", una relación no superior a 3.5. ⁽¹³⁾⁽⁶⁾

La acumulación de colesterol en ciertos lugares del cuerpo es ventajoso, por ejemplo en la palma de las manos, planta de los pies o alrededor del riñón; esto para la protección a modo de cojinete para las estructuras anatómicas asociadas. Pero el acumulo en otros lados, puede considerarse mortal. ⁽¹⁰⁾

En un estado de dislipidemia asociado a alguna enfermedad (dislipidemia secundaria), después de un determinado tiempo, la persona será más susceptible a presentar eventos cardiovasculares que comprometan su vida. El estudio de Framingham, desarrollado por la década de los '70 corroboró este hecho, el cual usaba fórmulas para calcular el riesgo cardiovascular tomando en cuenta el colesterol total; al proyecto sólo le faltaba adaptarse a cualquier región del mundo para ser perfecto, sin embargo se diseñó otro proyecto en base al de Framingham, el denominado proyecto SCORE que se adapta a diferentes poblaciones y personas con enfermedad coronaria o no enfermedad coronaria. ⁽¹⁶⁾ Particularmente se ven estos casos en personas con diabetes, hipotiroidismo, obesidad patógena, enfermedad coronaria isquémica o infarto de miocardio agudo. ⁽⁵⁾

La enzima HMG CoA-reductasa (hidroximetilglutaril CoA reductasa), es inhibida por competición por fármacos, lo que lleva a la reducción de las lipoproteínas de baja densidad del torrente sanguíneo, quienes en exceso, transportan demasiado colesterol hacia los tejidos del cuerpo, en especial hacia el endotelio vascular, llevando a la formación de placas ateromatosas. Estos fármacos son las estatinas, las cuales pueden ser de origen natural o sintético; siendo el natural el que presenta mejores resultados, obtenido de hongos, como ser de *Aspergillus terreus* y *Penicillium citrinum* para Lovastatina y Mevastatina respectivamente. ⁽¹⁷⁾

Las estatinas actualmente son los fármacos que más pueden reducir el colesterol LDL, sin embargo, son menos efectivos que los fibratos en reducir los triglicéridos y aumentar el colesterol HDL. Actualmente son un pilar fundamental en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria isquémica y el infarto agudo de miocardio. También se está investigando sus acciones en otros campos de la medicina, como antiinflamatorio, antineoplásico, antiretroviral (especialmente contra el SIDA) y en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. ⁽¹⁷⁾

Las estatinas actúan inhibiendo competitivamente la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzimaA (HMG-CoA) reductasa, una enzima clave en la síntesis de colesterol. Esto se explica debido al gran parecido estructural que exhiben estos fármacos con el sustrato de la enzima: el HMG-CoA. ^{(3) (4) (17)}

Clasificación

Podemos dividir las estatinas en dos grupos:

1. Naturales (obtenidas por fermentación) y derivadas: lovastatina, mevastatina, simvastatina y pravastatina
2. Sintéticas: fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina y rosuvastatina

Al parecer, las estatinas naturales son más efectivas en reducir el colesterol LDL que las sintéticas. Las dosis mínimas eficaces de las estatinas en la prevención de la enfermedad cardiovascular son:

Fluvastatina 20 mg/día
Atorvastatina 10 mg/día
Simvastatina 20-40 mg/día
Lovastatina 20-40 mg/día
Pravastatina 40 mg/día.

Según ensayos clínicos, éstas dosis consiguen un 20% de reducción del LDL (colesterol de las lipoproteínas de baja densidad).^{(9) (11) (17)}

Acciones Farmacológicas

Las estatinas además poseen otras acciones farmacológicas que son objeto de estudio en la actualidad. También son muy importantes en el tratamiento de la Aterosclerosis, pudiendo revertir el proceso inflamatorio del endotelio. Hay cuatro mecanismos por los cuales las estatinas podrían prevenir las enfermedades cardiovasculares:

Mejorando la función endotelial
Modulando la respuesta inflamatoria
Estabilizando la placa ateromatosa
Previendo la formación del trombo

Reacciones Adversas

Las estatinas mal dosificadas pueden causar efectos secundarios como:

- Lesiones musculares
- Lesión en la piel (Rash)
- Sistema Nervioso: Falta de concentración, trastornos del sueño, cefalea, neuropatía periférica
- Hígado: Hepatitis, pérdida del apetito, pérdida de peso, e incremento de las aminotransferasas séricas de 2 a 3 veces del límite superior del rango normal.⁽⁸⁾
- Gastrointestinal: Dolor abdominal, náusea, diarrea
- Músculos: Mialgias o debilidad muscular, miositis (usualmente con CPK >1000 U/l), rabdomiólisis con fallo renal
- Sistema immune: Síndrome de lupus-like (lovastatina, simvastatina, o fluvastatina)
- Unión a proteínas: Disminuye la unión de la warfarina (lovastatina, simvastatina, fluvastatina)⁽¹⁷⁾

De acuerdo a una investigación publicada en julio de 2007 en el Journal of the American College of Cardiology, se ha dado a conocer otra sorprendente asociación epidemiológica, la cual indica que los bajos niveles de colesterol malo se asocian con un mayor riesgo de cáncer, los investigadores pretendían averiguar por qué las estatinas usadas para bajar el colesterol producen algunos efectos secundarios, en especial la lesión de las células hepáticas y musculares; encontraron que hay un caso adicional de cáncer por cada 1.000 pacientes con bajos niveles de colesterol HDL, en relación con las personas con niveles de colesterol superiores. Aunque está por demostrar que la reducción del colesterol produzca cáncer, este estudio plantea al menos algunas dudas sobre el buen uso de las estatinas.⁽¹⁷⁾

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

La Hipercolesterolemia Familiar es causada por un defecto genético en el cromosoma 19, dando lugar a que el cuerpo sea incapaz de eliminar el colesterol LDL del torrente sanguíneo. Esto provoca niveles permanentemente altos de LDL en la sangre, lo cual conlleva a cuadros ateroscleróticos a temprana edad.

La afección se transmite de manera autosómica dominante de padres a hijos, lo cual significa que la persona sólo necesita recibir el gen anormal de uno de los padres para heredar la enfermedad (homocigotos). En casos excepcionales, un niño puede heredar el gen de ambos padres (homocigotos). La hipercolesterolemia familiar homocigota es mucho más severa, los niveles de colesterol pueden exceder los 600 mg/dL, lo que incrementa enormemente el riesgo de cardiopatía y ataques cardíacos. El tratamiento adecuado para dicha enfermedad es cambio a una dieta apropiada, ejercicio controlado y uso de estatinas.⁽⁵⁾

LAS ESTATINAS COMO ATENUADORES DEL ÁCIDO KAINICO

Herein, investigó la lucha contra la excitotoxicidad y la lucha contra la convulsión, efectos de las estatinas, mediante el uso del ácido kaínico (KA) en ratas para estimular la convulsión; un modelo animal para la epilepsia del lóbulo temporal con excitotoxicidad y neurodegeneración. Se ha observado que el tratamiento previo con atorvastatina (Lipitor), redujo de manera eficiente el KA, que inducía las actividades de convulsión, la muerte de neuronas del hipocampo, la infiltración de monocitos proinflamatorias y la expresión génica. Además, también observaron que el tratamiento con lovastatina atenuaba el KA, que inducían excitotoxicidad de las neuronas del hipocampo en cultivo. Estas observaciones sugieren un potencial para el uso de estatinas en el tratamiento de modulación de las convulsiones y otras enfermedades neurológicas asociadas con excitotoxicidad.

Se trata de un potente estimulante del sistema nervioso central, prototipo aminoácido de neuroexcitación convulsionante en animales de experimentación. El ácido kaínico es epileptógeno, que actúa a través de los receptores específicos de kainato.^{(7) (22)}

PREOPERATORIO CON ESTATINAS Y DIURÉTICO EN PACIENTES SOMETIDOS A ENDARTERECTOMÍA CAROTÍDEA

Se observó que los pacientes que reciben diuréticos y estatinas tenían menos probabilidades de presentar endarterectomía carotídea (CEA) con síntomas de accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT). Estos datos plantean la cuestión de si el uso preoperatorio de estos fármacos protege a los pacientes con estenosis carotídea sintomática de la enfermedad en desarrollo y contribuye a mejorar los resultados en los pacientes sometidos a CEA. Se necesitan investigaciones adicionales para evaluar el óptimo manejo médico de los pacientes antes de cirugía vascular.

La enfermedad de las arterias carótidas aumenta el riesgo de sufrir un ataque cerebral. La endarterectomía carotídea es un tipo de intervención quirúrgica que se realiza a fin de extirpar la placa de las arterias carótidas.⁽¹⁵⁾⁽¹⁴⁾

LA PARTICIPACIÓN DE COLESTEROL EN LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PAPEL DE LAS ESTATINAS

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno lento, progresivo y neurodegenerativo, siendo la causa más común de demencia en las personas mayores. Por otro lado, las enfermedades cerebro-vasculares (ECV) y el aumento de los niveles de colesterol están relacionados con un riesgo elevado de deterioro cognitivo y la demencia. Parece que ambos grupos de demencias no son separados abruptamente y la participación de colesterol en la patogenia de ambos tipos de demencia es sugerida. El aumento del número de informes indica que hay una conexión entre el nivel de colesterol sérico y el riesgo de EA y los estudios preclínicos indican la participación de colesterol en la producción de la proteína beta-amiloide. Por otra parte, el papel clínico de las estatinas en la prevención o el tratamiento de la EA aún no se ha establecido. La influencia de las estatinas en la EA puede ser indirecta a través de la disminución de los niveles de colesterol sérico y la incidencia de las enfermedades cardiovasculares o directamente influyendo en los mecanismos celulares en el cerebro que participan en la producción de proteína beta-amiloide y la apoptosis. ^{(19) (18) (22)}

CONCLUSIÓN

Se sabe que algunas enfermedades relacionadas con las dislipidemias se encuentran presentes desde el momento del nacimiento (hipercolesterolemia familiar), o se pueden asociar otras enfermedades con alteración de los lípidos. Alteraciones que directamente no podemos revertirlas, sino más bien atenuarlas indirectamente mediante el uso adecuado de estatinas.

Los fármacos fueron cambiando durante los años, algunos se desecharon; pero hasta el día de hoy, a pesar de sus efectos adversos muy tenues, hay gran admiración por parte de muchos médicos hacia esta droga; ya que no solamente ayuda en proceso de dislipidemias, sino también en procesos inflamatorios, prevención de eventos cardiovasculares, prevención de algunas neuropatías, etc.

Claro que no todo esta dicho sobre éste fármaco, mas bien todavía está en tela de juicio su potencial de acción y sus efectos adversos. Incluso se habla de posibles combinaciones para prevenir el cáncer de próstata. Por el momento, todavía sigue siendo uno de los fármacos más utilizados en personas con complicaciones en la síntesis, transporte o metabolismo de los lípidos. Solo el tiempo y las investigaciones dirán la última palabra acerca de estas drogas.; por ahora se debe tener mucho cuidado con la administración de éstas, ya que no se tienen claros todas las acciones que éstas puedan llevar a cabo.

REFERENCIAS

1. Ross M, Kaye G y Pawlina W. HISTOLOGÍA. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular. 4º Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 2005.535-548
2. Ganong W. Fisiología Médica. 20º Edición. Manual Moderno. Mexico. 2006. p 283-295.
3. Devlin TM. Bioquímica, 4ª edición. Reverté, Barcelona. 2004.
4. Knopp RH. Drug Treatment of Lipid Disorders. N Engl J Med. 1999. Aug 12;341(7). p 498-511.
5. Evans M, Roberts A, Davies S y Rees A. Medical lipid-regulating therapy: current evidence, ongoing trials and future developments. Drugs. 2004;64(11). P 1181-96. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15161326
6. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. y los Institutos Nacionales de Salud. Medline Plus. Hipercolesterolemia Familiar. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000392.htm>
7. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation. 2004;110(2). p 227-39.
8. Eaton S, et al. Multipl biochemical effects in the pathogenesis of fatty liver. Eur J Clin Invest. 1997. p 27 -719.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002;106(25): p 3143-421. Disponible en www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf
10. Sell H, Deshaies Y, Richard D: The Brown adipocyte: update on its metabolic role. Int Biochem Cell Biol. 2004; 36:2098.
11. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19). p 2486-97.
12. Intermedicina. Datos a tener en cuenta al prescribir una estatina. URL Disponible en: <http://www.intermedicina.com/Avances/Clinica/ACL94.htm>
13. Murray KR, Granner KD, Rodwell WV. Harper Bioquímica Ilustrada. 17ª Edición. Editorial Manual Moderno. México. 2006. 229-241pp.
14. Brooke BS, McGirt MJ, Woodworth GF, et al. Departamento de Cirugía, División de Cirugía Vascular, Johns Hopkins Medical Instituciones, Baltimore, MD, EE.UU. Disponible en : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264007?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=1&log\\$=relatedarticles&logdbfrom=pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264007?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_Discovery_RA&linkpos=1&log$=relatedarticles&logdbfrom=pubmed)
15. Texas Heart Institute. Endarterectomía Carotídea. Disponible en: http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Topics_Esp /Proced/carotidendar_span.cfm
16. Molinero LM. Modelos de riesgo cardio-vascular. Estudio de Framingham. Proyecto SCORE. Asociación de la sociedad Española de hipertension – Liga Española para la lucha contra la hipertensión arterial. Agosto 2003. Disponible en: <http://www.seh-lelha.org/pdf/modelries.pdf>
17. Estatinas. Wikipedia La enciclopedia libre. Disponible en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Estatina>.